

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

27.03.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出願年月日

Date of Application:

2002年 3月27日

出願番号

Application Number:

特願2002-088694

[ST.10/C]:

[JP2002-088694]

出願人

Applicant(s):

富士写真フイルム株式会社

REC'D 23 MAY 2003

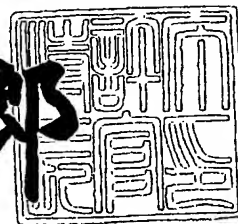
WIPO PCT

PRIORITY  
DOCUMENTSUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 5月 9日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3033300

【書類名】 特許願

【整理番号】 A21153M

【提出日】 平成14年 3月27日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 31/045

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県南足柄市中沼 2 1 0 番地 富士写真フイルム株式会社内

【氏名】 ▲高▼橋 和信

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県南足柄市中沼 2 1 0 番地 富士写真フイルム株式会社内

【氏名】 北口 博司

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県南足柄市中沼 2 1 0 番地 富士写真フイルム株式会社内

【氏名】 相川 和広

【特許出願人】

【識別番号】 000005201

【氏名又は名称】 富士写真フイルム株式会社

【代理人】

【識別番号】 100096219

【弁理士】

【氏名又は名称】 今村 正純

【選任した代理人】

【識別番号】 100092635

【弁理士】

【氏名又は名称】 塩澤 寿夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100095843

【弁理士】

【氏名又は名称】 釜田 淳爾

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 038357

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9800464

【ブルーフの要否】 要

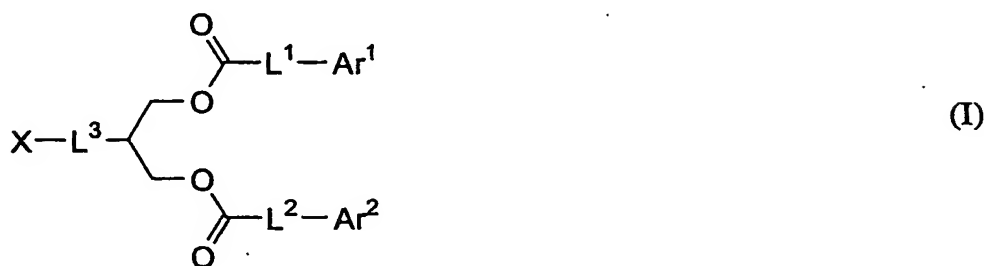
【書類名】 明細書

【発明の名称】 グリセロールエステル誘導体

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記の一般式（I）：

【化1】



（式中、 $\text{Ar}^1$ は水素原子を示すか、又は少なくとも1個のヨウ素原子を置換基として有するアリール基を示し； $\text{Ar}^2$ は少なくとも1個のヨウ素原子を置換基として有するアリール基を示し； $\text{L}^1$ 及び $\text{L}^2$ はそれぞれ独立に主鎖が6個以上の炭素原子を含む2価の連結基を示し； $\text{L}^3$ は単結合を示すか、又は主鎖が1～6個の炭素原子と1個の酸素原子とを含む2価の連結基を示し； $\text{X}$ は少なくとも1個のヘテロ原子を含む官能基を示すが、 $\text{L}^3$ が単結合である場合には $\text{X}$ は水酸基以外の官能基を示す）

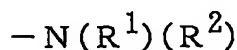
で表される化合物又はその塩。

【請求項2】  $\text{Ar}^2$ が少なくとも3個のヨウ素原子を置換基として有するフェニル基である請求項1に記載の化合物又はその塩。

【請求項3】  $\text{Ar}^1$ が少なくとも1個のヨウ素原子を置換基として有するアリール基である請求項1又は2に記載の化合物又はその塩。

【請求項4】  $\text{Ar}^1$ 及び $\text{Ar}^2$ がそれぞれ独立に少なくとも3個のヨウ素原子を置換基として有するフェニル基である請求項1に記載の化合物又はその塩。

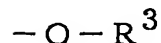
【請求項5】  $\text{X}$ が下記の一般式（II）：



（式中、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ はそれぞれ独立に水素原子を示すか、あるいは置換基を有していてもよい炭素数1～10のアルキル基又は置換基を有していてもよい炭素数

1～10のアシル基を示し、 $R^1$ と $R^2$ とは互いに結合して環を形成してもよい）で表される基、又は

下記の一般式（III）：



（式中、 $R^3$ は水素原子を示すか、あるいは置換基を有していてもよい炭素数1～10のアルキル基又は置換基を有していてもよい炭素数1～10のアシル基を示す）で表される基である請求項1ないし4のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

【請求項6】  $R^3$ が水素原子であるか、又はアルコキシ基、水酸基、及びアミノ基からなる群から選ばれる置換基を少なくとも1つ有する炭素数1～10のアルキル基である請求項5に記載の化合物又はその塩。

【請求項7】 請求項1ないし6のいずれか1項に記載の化合物又はその塩を膜構成成分として含むリポソーム。

【請求項8】 ホスファチジルコリン及びホスファチジルセリンを膜構成成分として含む請求項7に記載のリポソーム。

【請求項9】 請求項7又は8に記載のリポソームを含むX線造影剤。

【請求項10】 血管疾患の造影に用いる請求項9に記載のX線造影剤。

【請求項11】 泡沫化マクロファージの影響で異常増殖した血管平滑筋細胞の造影に用いる請求項9に記載のX線造影剤。

【請求項12】 マクロファージが局在化する組織又は疾患部位の造影に用いる請求項9に記載のX線造影剤。

【請求項13】 マクロファージが局在化する組織が肝臓、脾臓、肺胞、リンパ節、リンパ管、及び腎臓上皮からなる群から選ばれる請求項12に記載のX線造影剤。

【請求項14】 マクロファージが局在化する疾患部位が腫瘍、炎症部位、及び感染部位からなる群から選ばれる請求項12に記載のX線造影剤。

【請求項15】 少なくとも1つのヨード原子が放射性同位体である請求項1ないし6のいずれか1項に記載の化合物又はその塩を膜構成成分として含むリポソーム。

【請求項16】 請求項15に記載のリポソームを含むシンチグラフィー造影剤

【請求項17】 泡沫化マクロファージの影響で異常増殖した血管平滑筋細胞の造影に用いる請求項16に記載のシンチグラフィー造影剤。

【請求項18】 マクロファージが局在化する組織又は疾患部位の造影に用いる請求項16に記載のシンチグラフィー造影剤。

【請求項19】 造影対象の組織が血管、肝臓、脾臓、肺胞、リンパ節、リンパ管、及び腎臓上皮からなる群から選ばれる請求項16に記載のシンチグラフィー造影剤。

【請求項20】 腫瘍、動脈硬化巣、炎症部位、及び感染部位からなる群から選ばれる疾患部位の造影に用いる請求項16に記載のシンチグラフィー造影剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明はグリセロールエステル誘導体に関する。より詳しくは、一個以上のヨードフェニル基を有する1, 3-ジアシルグリセリド化合物の2位水酸基がヘテロ原子を含む官能基で置換されたグリセロールエステル誘導体に関する。この化合物はリポソームの膜構成成分として利用することができ、該リポソームはX線造影剤として用いることができる。

【0002】

【従来の技術】

ヨード化合物を用いたX線造影、例えばX線血管造影の分野では、水溶性のヨード造影剤を投与することにより血液の流れを造影し、その流れが滞っている箇所を見つける技術がある。しかしこの方法は、ヨード造影剤は血流中において血管内部の血流の変化を検出する方法であり、ヨード造影剤が病巣細胞にある場合に比べて正常組織との区別がつけにくいために、通常狭窄が50%以上進んだ病巣しか検出することができず、虚血性疾患の発作が発症する前に病巣を検出することは困難である。

【0003】

これとは別に、疎水性ヨード造影剤もしくは親水性造影剤を製剤化し、目的とする疾患部位に選択的に集積させる試みが報告されている(国際公開W095/19186、同W095/21631、同W089/00812、英国特許第867650号、国際公開W096/00089、同W094/19025、同W096/40615、同W095/2295、同W098/41239、同W098/23297、同W099/02193、同W097/06132、米国特許第4192859号明細書、同4567034号明細書、同4925649号明細書、Pharm. Res., 6(12), 1011 (1989)、Pharm. Res., 16(3), 420 (1999)、J. Pharm. Sci., 72(8), 898 (1983)、Invest. Radiol., 18(3), 275 (1983))。例えばPharm. Res., 6(12), 1011 (1989) には、疎水性化合物である Cholesteryl Iopanoate の油滴分散液を注射することにより、該ヨード化合物が実験動物の動脈硬化部位に集積することが開示されている。また、Pharm. Res., 16(3), 420 (1999) には、Cholesteryl Iopanoate をアセチル LDL に取り込ませて投与することによって該ヨード化合物が実験動物の動脈硬化部位に集積することが開示されている。

#### 【 0 0 0 4 】

また、J. Pharm. Sci. 72(8), 898 (1983) には、Cholesteryl Iopanoate の油滴分散液を注射することによる肝臓や脾臓の X 線造影の例が開示されている。米国特許第4567034号明細書には、diatrizoic acid のエステル体をリポソームに封入し、肝臓や脾臓の選択的造影を行う方法が報告されている。国際公開W096/28414、同W096/00089には血管プールやリンパ系をイメージ化するための造影剤が開示されている。しかしながら、これらの製剤方法は、血管疾患を選択的に造影する目的のためには、効率及び選択性ともに十分でなく、X線照射により血管疾患を画像化した例も報告されていない。

#### 【 0 0 0 5 】

国際公開W001/93918においては、疎水性、かつ加水分解抵抗性の放射性ヨード造影剤をマイクロエマルジョン製剤化、もしくはアセチル LDL に取り込ませて実験動物に投与して、動脈硬化巣部位を放射性造影する例が開示されている。また、上述のCholesteryl Iopanoateも生体内で分解されず、生体臓器、特に肝臓に蓄積することが報告されている[J. Med. Chem., 25, 1500 (1982)]。このような化合物の性質は生体内に長期留まることを示しており、例えば、X線造影剤のよ

うな診断への用途を考えた場合には好ましい性質とはいえない。

#### 【0006】

化合物の観点からは、2個の3-アミノ-2, 4, 6-トリヨードフェニル基を含むアルキルカルボン酸と飽和／不飽和脂肪酸からなるトリグリセリド化合物を、油滴分散 (Lipid Emulsion) やTween20分散物として製剤化し、肝臓やBlood-poolの造影を目的として用いる方法が報告されている (Radiology 216(3), 865 (2000); Invest. Radiol., 35(3), 158 (2000); 国際公開W098/46275; J. Pharm. Sci., 85(9), 908 (1996); Pharm. Res., 13(6), 875 (1996); 国際公開W095/31181; J. Med. Chem., 38(4), 636 (1995); Invest. Radiol., 29(SUPPL. 2), S284 (1994); 国際公開W094/19025; 米国特許第4873075号; Appl. Radiol. Isot., 37(8), 907 (1986); J. Med. Chem., 29(12), 2457 (1986))。また、上記の米国特許第4873075号及びJ. Med. Chem., 29(12), 2457 (1986) には、2個の3-アミノ-2, 4, 6-トリヨードフェニル基を含むアルキルカルボン酸からなるジアシル-1, 3-グリセリド化合物及びその酸化物についての記載があるが、合成中間体として以外の用途は示されていない。また、グリセリン部位の2位は無置換であり、構造的特徴をもつ官能基をなんら有していない。

#### 【0007】

【発明が解決しようとする課題及び課題を解決するための手段】

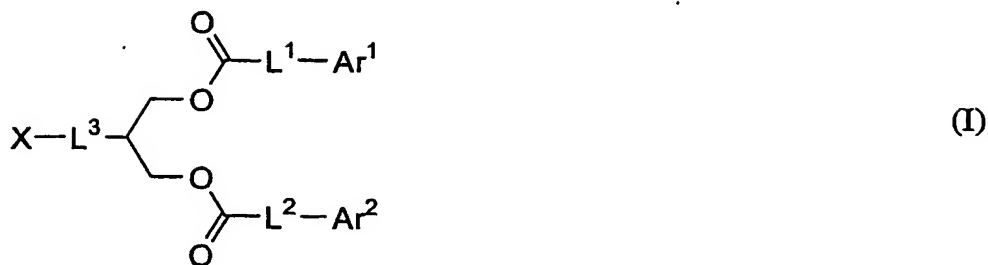
本発明の課題は、病巣選択的造影を可能にするリポソーム化ヨード造影剤に適したヨード化合物を提供することである。本発明者らは上記の課題を解決すべく研究を行った結果、ヨードフェニル基を有する1, 3-ジアシルグリセリド化合物の2位にヘテロ原子を含む官能基を導入した化合物がX線造影剤のためのリポソームの膜構成成分として優れた性質を有しており、該リポソームを用いてX線造影することにより血管疾患の病巣を選択的に造影できることを見出した。また同時に、この化合物は造影後に肝臓で代謝され、体内に蓄積しない性質を有することも見出した。本発明は上記の知見を基にして完成されたものである。

#### 【0008】

すなわち、本発明は、下記的一般式 (I) :



【化2】



(式中、 $\text{Ar}^1$ は水素原子を示すか、又は少なくとも1個のヨウ素原子を置換基として有するアリール基を示し； $\text{Ar}^2$ は少なくとも1個のヨウ素原子を置換基として有するアリール基を示し； $\text{L}^1$ 及び $\text{L}^2$ はそれぞれ独立に主鎖が6個以上の炭素原子を含む2価の連結基を示し； $\text{L}^3$ は単結合を示すか、又は主鎖が1～6個の炭素原子と1個の酸素原子とを含む2価の連結基を示し； $\text{X}$ は少なくとも1個のヘテロ原子を含む官能基を示すが、 $\text{L}^3$ が単結合である場合には $\text{X}$ は水酸基以外の官能基を示す)

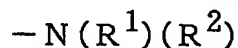
で表される化合物又はその塩を提供するものである。

【0009】

上記発明の好ましい態様によれば、 $\text{Ar}^2$ が少なくとも3個のヨウ素原子を置換基として有するフェニル基である上記の化合物又はその塩； $\text{Ar}^1$ が少なくとも1個のヨウ素原子を置換基として有するアリール基である上記の化合物又はその塩； $\text{Ar}^1$ 及び $\text{Ar}^2$ がそれぞれ独立に少なくとも3個のヨウ素原子を置換基として有するフェニル基である上記の化合物又はその塩が提供される。

【0010】

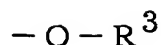
また、さらに好ましい態様によれば、 $\text{X}$ が下記の一般式(II)：



(式中、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ はそれぞれ独立に水素原子を示すか、あるいは置換基を有していてもよい炭素数1～10のアルキル基又は置換基を有していてもよい炭素数1～10のアシル基を示し、 $\text{R}^1$ と $\text{R}^2$ とは互いに結合して環を形成してもよい)

で表される基、又は

下記の一般式(III)：



(式中、 $R^3$ は水素原子を示すか、あるいは置換基を有していてもよい炭素数 1 ～ 1 0 のアルキル基又は置換基を有していてもよい炭素数 1 ～ 1 0 のアシル基を示す) で表される基である上記の化合物又はその塩；及び  $R^3$  が水素原子であるか、又はアルコキシ基、水酸基、及びアミノ基からなる群から選ばれる置換基を少なくとも 1 つ有する炭素数 1 ～ 1 0 のアルキル基である上記の化合物又はその塩が提供される。

## 【 0 0 1 1 】

別の観点からは、本発明により、上記の化合物又はその塩を膜構成成分として含むリポソームが提供され、その好ましい態様によれば、ホスファチジルコリン及びホスファチジルセリンを膜構成成分として含む上記のリポソームが提供される。

## 【 0 0 1 2 】

また、本発明により、上記のリポソームを含む X 線造影剤が提供される。この発明の好ましい態様によれば、血管疾患の造影に用いる上記の X 線造影剤；泡沫化マクロファージの影響で異常増殖した血管平滑筋細胞の造影に用いる上記の X 線造影剤；マクロファージが局在化する組織又は疾患部位の造影に用いる上記の X 線造影剤；マクロファージが局在化する組織が肝臓、脾臓、肺胞、リンパ節、リンパ管、及び腎臓上皮からなる群から選ばれる上記の X 線造影剤；及びマクロファージが局在化する疾患部位が腫瘍、炎症部位、及び感染部位からなる群から選ばれる上記の X 線造影剤が提供される。

## 【 0 0 1 3 】

また、上記 X 線造影剤の製造のための上記の化合物又はその塩の使用；X 線造影法であって、上記の化合物を膜構成成分として含むリポソームをヒトを含む哺乳類動物に投与した後に X 線を照射する工程を含む方法；血管疾患の病巣の造影方法であって、上記の化合物を膜構成成分として含むリポソームをヒトを含む哺乳類動物に投与した後に X 線を照射する工程を含む方法が本発明により提供される。

## 【 0 0 1 4 】

さらに、少なくとも1つのヨード原子が放射性同位体である上記の化合物又はその塩を膜構成成分として含むリポソーム、及び該リポソームを含むシンチグラフィ造影剤が本発明により提供される。この発明の好ましい態様によれば、泡沫化マクロファージの影響で異常増殖した血管平滑筋細胞の造影に用いる上記のシンチグラフィ造影剤；マクロファージが局在化する組織又は疾患部位の造影に用いる上記のシンチグラフィ造影剤；造影対象の組織が血管、肝臓、脾臓、肺胞、リンパ節、リンパ管、及び腎臓上皮からなる群から選ばれる上記のシンチグラフィ造影剤；腫瘍、動脈硬化巣、炎症部位、及び感染部位からなる群から選ばれる疾患部位の造影に用いる上記のシンチグラフィ造影剤が提供される。

#### 【0015】

また、上記シンチグラフィ造影剤の製造のための上記の化合物又はその塩の使用；シンチグラフィ造影法であって、上記の化合物を膜構成成分として含むリポソームをヒトを含む哺乳類動物に投与した後に該リポソームが発生する放射線を検出する工程を含む方法；血管疾患の病巣の造影方法であって、上記の化合物を膜構成成分として含むリポソームをヒトを含む哺乳類動物に投与した後に該リポソームが発生する放射線を検出する工程を含む方法が本発明により提供される

#### 【0016】

#### 【発明の実施の形態】

本明細書において、ある官能基について「置換又は無置換」又は「置換基を有していてもよい」という場合には、その官能基が1又は2以上の置換基を有する場合があることを示しているが、特に言及しない場合には、結合する置換基の個数、置換位置、及び種類は特に限定されない。ある官能基が2個以上の置換基を有する場合には、それらは同一でも異なってもよい。本明細書において、ある官能基が置換基を有する場合、置換基の例としては、ハロゲン原子（本明細書において「ハロゲン原子」という場合にはフッ素、塩素、臭素、又はヨウ素のいずれでもよい）、アルキル基（本明細書において「アルキル基」という場合には、直鎖状、分岐鎖状、環状、又はそれらの組み合わせのいずれでもよく、環状アルキル基にはビシクロアルキル基などの多環性アルキル基を含む。アルキル部分を含む他の置換基のアルキル部分についても同様である）、アルケニル基（シクロ

アルケニル基、ビシクロアルケニル基を含む)、アルキニル基、アリール基、ヘテロ環基、シアノ基、ヒドロキシル基、ニトロ基、カルボキシル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、シリルオキシ基、ヘテロ環オキシ基、アシルオキシ基、カルバモイルオキシ基、アルコキシカルボニルオキシ基、アリールオキシカルボニルオキシ基、アミノ基(アニリノ基を含む)、アシルアミノ基、アミノカルボニルアミノ基、アルコキシカルボニルアミノ基、アリールオキシカルボニルアミノ基、スルファモイルアミノ基、アルキル及びアリールスルホニルアミノ基、メルカプト基、アルキルチオ基、アリールチオ基、ヘテロ環チオ基、スルファモイル基、スルホ基、アルキル及びアリールスルフィニル基、アルキル及びアリールスルホニル基、アシル基、アリールオキシカルボニル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、アリール及びヘテロ環アゾ基、イミド基、ホスフィノ基、ホスフィニル基、ホスフィニルオキシ基、ホスフィニルアミノ基、シリル基が挙げられる。

#### 【0017】

本明細書において、 $Ar^1$ は水素原子を示すか、又は少なくとも1個のヨウ素原子で置換されたアリール基を示す。 $Ar^2$ は少なくとも1個のヨウ素原子で置換されたアリール基を表す。 $Ar^1$ 及び $Ar^2$ がそれぞれ独立に少なくとも1個のヨウ素原子で置換されたアリール基である場合がより好ましい。アリール基の環上に置換するヨウ素原子の個数は1個以上であれば特に限定されないが、3個以上である場合が特に好ましい。該アリール基の種類は特に規定されないが、アントラセン基、ナフタレン基、フェニル基が好ましく、フェニル基が最も好ましい(本明細書中で言及する他のアリール基についても同様である)。 $Ar^1$ 及び $Ar^2$ が示すアリール基の環上に存在するヨウ素原子の位置は特に限定されず、環上の任意の位置に存在することが可能である。該アリール基はヨウ素原子以外の置換基を有していてもよい。該アリール基がヨウ素原子以外の置換基を有する場合には、その置換基の種類、個数、及び置換位置は特に限定されない。アリール基が有する好ましい置換基の例としては、ハロゲン原子、アルキル基、シアノ基、ヒドロキシル基、アルコキシ基、アミノ基、アシルアミノ基、アシル基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基が挙げられる。また、アリー

ル基がヨウ素原子以外の置換基を有しない場合も好ましい。

【0018】

$A r^1$  及び  $A r^2$  がそれぞれトリヨードフェニル基を表す場合、芳香環上における3個のヨウ素原子の置換位置は特に規定されないが、「2, 4, 6位」、「2, 3, 5位」、「3, 4, 5位」置換が好ましく、より好ましくは「2, 4, 6位」、「2, 3, 5位」置換であり、なかでも「2, 4, 6位」置換が最も好ましい。トリヨードフェニル基はさらに置換基を有していてもよい。該トリヨードフェニル基が置換基を有する場合、その好ましい置換基の例としては、 $A r^1$  及び  $A r^2$  が示すアリール基について例示した置換基と同様のものが挙げられる。また、 $A r^1$  及び  $A r^2$  が3個のヨウ素原子以外に置換基を有しない場合も好ましい。

【0019】

$L^1$  及び  $L^2$  はそれぞれ独立に主鎖が6個以上の炭素原子を含む二価の連結基を示す。本明細書において、二価の連結基における「主鎖」とは、連結すべき他の官能基又は原子との結合に参与する連結基中の2個の原子及びそれら2個の原子を最小個数で結ぶ原子群からなる連結基中の原子群を意味している。より具体的には、 $L^1$  の主鎖は、カルボニル炭素及び  $A r^1$  との連結に参与する  $L^1$  中の2個の原子及びそれら2個の原子を最小個数で結ぶ  $L^1$  中の原子群からなる。 $L^2$  の主鎖は  $L^1$  の主鎖と同様である。また、 $L^3$  の主鎖は、グリセロールの2一位炭素原子とXとの連結に参与する  $L^3$  中の2個の原子及びそれら2個の原子を最小個数で結ぶ  $L^3$  中の原子群からなる。

【0020】

$L^1$  及び  $L^2$  が示す二価の連結基は飽和の基であってもよいが、1個又は2個以上の不飽和結合を含んでいてもよい。また、主鎖中にヘテロ原子（本明細書において「ヘテロ原子」という場合には、窒素原子、酸素原子、硫黄原子など、炭素原子以外の任意の原子を意味する）を1個又は2個以上含んでいてもよい。主鎖中のヘテロ原子の個数については特に規定されないが5個以下であることが好ましく、より好ましくは3個以下であり、1個以下であるときが最も好ましい。主鎖中のヘテロ原子の位置についても特に規定されないが、ヘテロ原子の個数が1個

であるときは、A r 基から 5 原子以内であることが好ましい。

#### 【0021】

$L^1$  及び  $L^2$  が示す二価の連結基はヘテロ原子を含む官能基を主鎖の部分構造として含んでいてもよい。 $L^1$  及び  $L^2$  が示す二価の連結基の主鎖の部分構造である不飽和部分又はヘテロ原子を含む官能基としては、例えば、アルケニル基、アルキニル基、エステル基（カルボン酸エステル、炭酸エステル、スルホン酸エステル、スルフィン酸エステルを含む）、アミド基（カルボン酸アミド、ウレタン、スルホン酸アミド、スルフィン酸アミドを含む）、エーテル基、チオエーテル基、ジスルフィド基、アミノ基、又はイミド基などが挙げられる。上記の官能基はさらに置換基を有していてもよい。これらの官能基は  $L^1$  及び  $L^2$  の主鎖中に複数個存在してもよく、存在位置も特に限定されない。 $L^1$  及び  $L^2$  の主鎖中に上記の官能基が複数個存在する場合には、それらは同一でも異なってもよい。

#### 【0022】

$L^1$  及び  $L^2$  で表される二価の連結基の主鎖に含まれる部分構造として、好ましくはアルケニル基、エステル基、アミド基、エーテル基、チオエーテル基、ジスルフィド基又はアミノ基を挙げることができ、さらに好ましくはアルケニル基、エステル基、エーテル基を挙げることができる。また、主鎖中及び／又は主鎖の部分構造である官能基中にヘテロ原子を含まない場合も好ましい。ヘテロ原子を含む場合、該ヘテロ原子としては酸素原子又は硫黄原子が好ましく、酸素原子がもっとも好ましい。 $L^1$  及び  $L^2$  の炭素数は 6 ～ 30 が好ましく、6 ～ 25 がより好ましく、最も好ましくは 6 ～ 15 である。 $L^1$  及び  $L^2$  の主鎖上にはさらに 1 個又は 2 個以上の置換基が存在していてもよい。 $L^1$  及び  $L^2$  の主鎖上に置換基が存在する場合、置換基の種類、個数、及び置換位置は特に限定されないが、置換基としては、例えば、ハロゲン原子、アルキル基、水酸基、又はオキシ基などが好ましい。また、 $L^1$  及び  $L^2$  の主鎖上に置換基が存在しない場合も好ましい。

#### 【0023】

$L^1$  及び  $L^2$  の好ましい態様を以下に具体的に例示するが、本発明の化合物はこれらの連結基を有するものに限定されることはない。なお、以下の例ではいずれも右側が A r と結合することを意味する。

$-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{S}-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-(\text{C}=\text{O})\text{O}-$ 、  
 $-(\text{CH}_2)_m-(\text{C}=\text{O})\text{NH}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NH}(\text{C}=\text{O})-$ 、  
 $-(\text{CH}_2)_p-\text{NH}(\text{C}=\text{O})-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_q-\text{O}-$ 、  
 $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{O}-$

(式中、 $n$ は6から30の任意の整数を示し； $m$ は5から29の任意の整数を示し； $p$ は4から28の任意の整数を示し； $q$ は3から27の任意の整数を示す)

## 【0024】

$\text{L}^3$ は単結合を示すか、又は主鎖が1～6個の炭素原子と1個の酸素原子とからなる2価の連結基を示す。該連結基は飽和の基であってもよいが、不飽和結合を含んでいてもよい。主鎖中に含まれる酸素原子はXと直接結合することはない。それ以外の場合、酸素原子の位置は特に規定されないがグリセロール部分構造の2位炭素に直接結合する場合は好ましい。該連結基は、さらに1個又は2個以上のヘテロ原子を主鎖中に含んでいてもよい。この場合のヘテロ原子は、酸素原子、窒素原子又は硫黄原子であることが好ましい（上記のヘテロ原子として1又は2以上の酸素原子を含む場合には、 $\text{L}^3$ は主鎖が1～6個の炭素原子と1個の酸素原子とからなり、さらに1又は2以上の酸素原子を含む2価の連結基となる）。主鎖中に含まれるヘテロ原子の個数については特に規定されないが、総数で3個以下の場合が好ましく、1個であることがより好ましい。 $\text{L}^3$ の炭素数は1～4個がより好ましい。 $\text{L}^3$ の主鎖上には置換基が存在していてもよい。この場合、置換基の種類、個数、及び置換位置は特に限定されないが、置換基としては、アルキル基、アルコキシ基、水酸基、アミノ基、カルボキシ基などが好ましい。また、例えば $\text{L}^3$ を構成する任意の炭素原子が酸素原子と結合してカルボニル基となってもよい。 $\text{L}^3$ の主鎖上に置換基が存在しない場合も好ましく、 $\text{L}^3$ が単結合を表す場合も好ましい。

## 【0025】

以下に $\text{L}^3$ の好ましい具体例を示すが、本発明の化合物は下記の連結基を有するものに限定されることはない。なお、以下の例はいずれも左側がX基と結合することを意味する。

$-(\text{CH}_2)_n-(\text{C}=\text{O})\text{O}-$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-(\text{CH}_2)_n\text{O}-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$ 、  
 $-(\text{C}=\text{O})(\text{CH}_2)_p-(\text{C}=\text{O})\text{O}-$ 、単結合

(式中、 $n$ は0から5の任意の整数を示し； $m$ は1から6の任意の整数を示し；  
 $p$ は1から4の任意の整数を表す)

#### 【0026】

Xは少なくとも1個のヘテロ原子を含む官能基を表す。該ヘテロ原子の種類は特に規定されないが、窒素原子、酸素原子、及び硫黄原子からなる群から選ばれるヘテロ原子が好ましく、より好ましくは窒素原子又は酸素原子である。2個以上のヘテロ原子を含む場合には、それらは同一でも異なってもよい。ヘテロ原子の個数も特に規定されないが、30個以下であることが好ましく、より好ましくは20個以下であり、さらに好ましくは12個以下である。Xが示す官能基としては、例えば、アミノ基（4級アンモニウム基を含む）、水酸基、アルコキシ基、アシルアミノ基、アミノカルボニル基、カルボキシ基、スルホキシ基、チオール基、チオエーテル基、アルコキシカルボニル基、アリアルオキシカルボニル基、アシルオキシ基などを挙げることができ、より好ましくは、アミノ基（4級アンモニウム基を含む）、水酸基、アルコキシ基、カルボキシ基などを挙げることができるが、これらに限定されることはない。また、これらの官能基はさらに1個以上の置換基を有していてもよく、その場合、置換基の種類及び置換位置は特に限定されない。

#### 【0027】

また、Xのより好ましい態様として、Xが $-\text{N}(\text{R}^1)(\text{R}^2)$ で表される基である場合が挙げられる。このとき、 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ はそれぞれ独立に水素原子を示すか、あるいは置換基を有していてもよい炭素数1～10のアルキル基又は置換基を有していてもよい炭素数1～10のアシル基を示す。アシル基としては、アルカノイル基などの脂肪族アシル基又はアリアルカルボニル基などの芳香族アシル基のいずれを用いてもよい。 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ の炭素数は1～5の場合がより好ましい。 $\text{R}^1$ 及び $\text{R}^2$ は互いに結合して環を形成してもよい。環を形成する場合、 $\text{R}^1$ 又は $\text{R}^2$ の置換基を環の構成原子として含んでいてもよい。Xの好ましい例としては、例えば、アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アセチルアミノ基、ピロ



リジノ基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、モルホリノ基などを挙げることができ、これらのうちアミノ基、ジメチルアミノ基、モルホリノ基がより好ましく、モルホリノである場合が最も好ましい。もっともXはこれらの基に限定されるものではない。

## 【0028】

さらに、Xが $-O-R^3$ で表される基である場合も好ましい。このとき、 $R^3$ は水素原子を示すか、あるいは置換基を有していてもよい炭素数1～10のアルキル基又は置換基を有していてもよい炭素数1～10のアシル基を示す。 $R^3$ が示すアルキル基又はアシル基の炭素数は1～6個である場合がより好ましい。 $R^3$ が示すアルキル基又はアシル基が置換基を有する場合、置換基の種類、個数、及び置換位置は特に限定されない。好ましい置換基としては、アシル基、アミノ基（4級アンモニウム基を含む）、水酸基、アルコキシ基、アシルアミノ基、アミノカルボニル基、ウレイド基、カルボキシ基、スルホキシ基、チオール基、チオエーテル基、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アシルオキシ基等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。また、 $R^3$ が示すアルキル基又はアシル基は、これらの置換基のうち複数個を同時に有していてもよく、これらの置換基はさらに別の置換基を有していてもよい。

## 【0029】

$R^3$ が示すアルキル基又はアシル基は、アルコキシ基、水酸基、アミノ基（4級アンモニウム基を含む）を置換基として有している場合がより好ましい。 $R^3$ の好ましい態様を $R^3OH$ の形態でより具体的に表すと、エチレンジオール、グリセリン、イノシトール、グルコース、ガラクトース、セリン、グルタミン酸等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。また、 $R^3$ が $R^4(OCH_2CH_2)_n-$ （式中、 $R^4$ は水素原子、メチル基、又はエチル基を示し；nは1～5の任意の整数を示す）で表される基である場合も好ましい。上記の基においてnは1～3の場合が好ましく、 $R^4$ は水素原子又はエチル基であることが好ましい。

## 【0030】

本発明の化合物は1以上の不斉中心を有する場合があるが、この場合、不斉中心

に基づく光学活性体又はジアステレオ異性体などの立体異性体が存在する。純粋な形態の任意の立体異性体、任意の立体異性体の混合物、ラセミ体などは、いずれも本発明の範囲に包含される。また、本発明の化合物はオレフィン性の二重結合を有する場合があるが、その配置はE又はZのいずれであってもよく、両者の混合物として存在していてもよい。本発明の化合物は互変異性体として存在する場合もあるが、任意の互変異性体、又はそれらの混合物は本発明の範囲に包含される。さらに本発明の化合物は置換基の種類によっては塩を形成する場合があり、遊離形態の化合物又は塩の形態の化合物が水和物又は溶媒和物を形成する場合もあるが、このような場合も本発明の範囲に包含される。塩の種類は特に限定されず、酸付加塩又は塩基付加塩のいずれであってもよい。

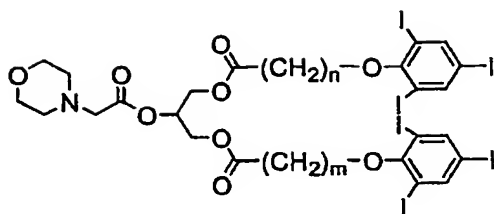
【 0 0 3 1 】

以下に本発明の化合物の好ましい例を示すが、本発明の化合物はこれらの例に限定されることはない。

【 0 0 3 2 】

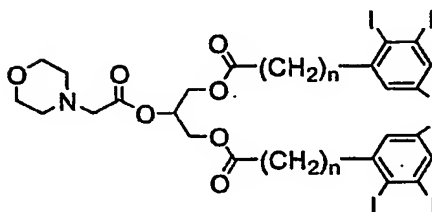
【化 3】

(1-1)



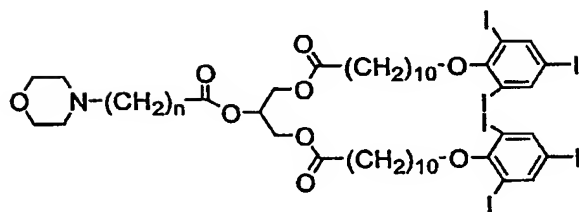
- 1 : n=m=6  
2 : n=m=8  
3 : n=m=10  
4 : n=m=11  
5 : n=m=12  
6 : n=m=13  
7 : n=m=14  
8 : n=m=15  
9 : n=m=16  
10 : n=m=17  
11 : n=m=18  
12 : n=m=20  
13 : n=m=25  
14 : n=m=30  
15 : n=10,  
m=14

(1-2)



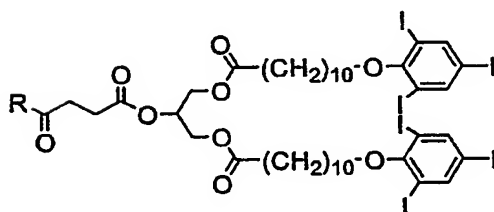
- 1 : n=6  
2 : n=10  
3 : n=12  
4 : n=14  
5 : n=16  
6 : n=18  
7 : n=20

(1-3)



- 1 : n=2  
2 : n=3  
3 : n=4  
4 : n=5

(1-4)

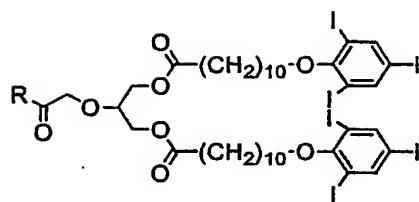


- 1 : R =   
2 : R = NH<sub>2</sub>  
3 : R = NMe<sub>2</sub>  
4 : R = OH  
5 : R = Et(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>O  
6 : R = H(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>O  
7 : R = HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O  
8 : R =   
9 : R =

【0033】

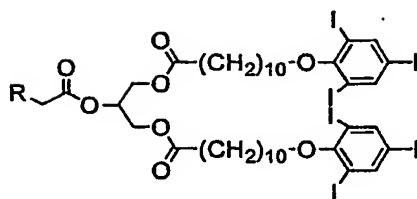
【化 4】

(1-5)



- 1: R =
- 2: R = NH<sub>2</sub>
- 3: R = NMe<sub>2</sub>
- 4: R = OH
- 5: R = Et(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>O
- 6: R = H(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>O
- 7: R = HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O
- 8: R =
- 9: R =
- 10: R =
- 11: R =

(1-6)

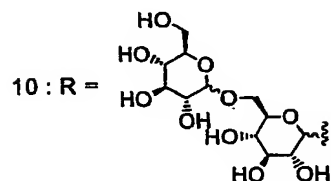
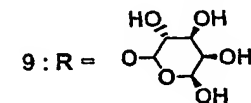
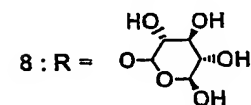
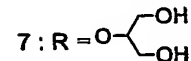
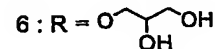
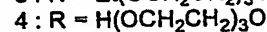
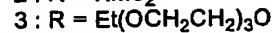
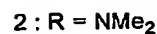
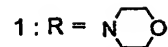
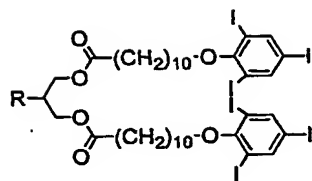


- 1: R =
- 2: R = NH<sub>2</sub>
- 3: R = NMe<sub>2</sub>
- 4: R = OH
- 5: R = Et(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>O
- 6: R = H(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>O
- 7: R = HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O
- 8: R =
- 9: R =
- 10: R =
- 11: R =
- 12: R =

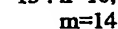
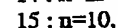
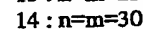
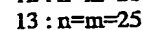
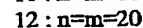
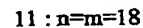
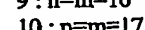
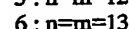
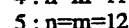
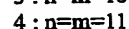
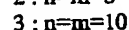
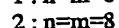
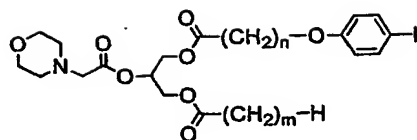
【0034】

【化 5】

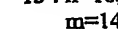
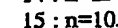
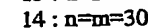
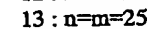
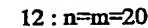
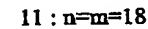
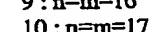
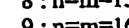
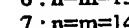
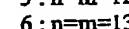
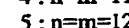
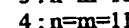
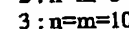
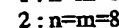
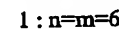
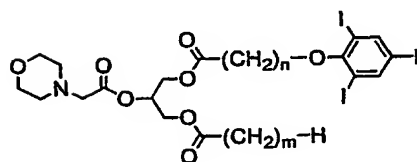
(1-7)



(1-8)



(1-9)



【0035】

以下に本発明の化合物の一般的な合成法について説明するが、本発明の化合物の合成法はこれらに限定されるものではない。本発明の化合物において用いられるヨードアリール基、とりわけトリヨードフェニル基に関する合成原料としては、

通常市販されているものを使用しても良く、あるいは用途に応じて適宜合成してもよい。市販品としては、例えば2,4,6-トリヨードフェノールや安息香酸誘導体（例えば、3-amino-2,4,6-triiodobenzoic acid, acetrisoic acid, iopipamide, diatrisoic acid, histodenz, 5-amino-2,4,6-triiodoisophthalic acid, 2,3,5-triiodobenzoic acid, tetraiodo-2-sulfobenzoic acid）、ヨードパン酸（iopanoic acid）、iophenoxic acidなどを用いることができる。合成により入手する場合には、例えばRichard C. Larock著、Comprehensive organic transformations (VCH) に記載の方法により、芳香環上にヨード原子を導入し、原料として用いることができる。

## 【 0 0 3 6 】

上記のトリヨードフェニル誘導体は、通常、部分構造として水酸基やアミノ基、チオール基、カルボキシル基等の官能基を含有するため、これらの官能基と二価カルボン酸、ハロゲン化脂肪酸、ヒドロキシ脂肪酸等とをエーテル連結／エステル連結／アミノ連結／アミド連結などを介して縮合してトリヨードフェニル基を有するカルボン酸とし、本発明の化合物の合成中間体として用いることもできる。これらの工程では、必要な場合には保護基を用いることもできるが、この場合の保護基とは、例えば、T. W. Green & P. G. M. Wuts著、Protecting groups in organic synthesis (John Wiley & Sons, inc.) に記載のものを用いることができる。二価カルボン酸としては、例えば、ドデカン二酸、テトラデカン二酸、ドコサン二酸、4,4'-ジチオジブタン酸が挙げられ、ハロゲン化脂肪酸としては、例えば、12-ブロモドデカン酸、16-ブロモヘキサデカン酸が挙げられ、ヒドロキシ脂肪酸としては、例えば、10-ヒドロキシデカン酸、12-ヒドロキシドデカン酸、12-ヒドロキシステアリン酸等が挙げられるが、これらは単なる例示であり、これらに限定されるものではない。

## 【 0 0 3 7 】

本発明の化合物は任意の長さのアルキル鎖を有する場合があるが、適当な合成原料が存在しない場合には、適宜合成的に調製することができる。その合成法は、例えば、Wittig反応やBarbier-Wieland分解、Arndt-Eistert合成、アセチリドを用いる方法（例えば、Tetrahedron Lett. 35, 9501 (1994)に記載の方法に準拠

）、クロロ蟻酸エステルを用いる方法（例えば、Synthesis 427 (1986)に記載）、マロン酸ジエチルを用いる方法（例えば、Arch. Pharm. (Weinheim) 328, 271 (1995)に記載）等が挙げられるが、これらの方法は単なる例示であり、これらに限定されるものではない。

#### 【0038】

これらのトリヨードフェニル基を有するカルボン酸を原料化合物として用い、例えばJ. Med. Chem., 29(12), 2457 (1986)に記載の方法に準じて誘導化することにより、本発明の化合物の前駆体を合成することができる。また、例えば、グリセルアルデヒド、2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-メタノール等のグリセリン誘導体より、段階的にエステル化、脱保護／還元、エステル化を行うことによって、本発明の化合物の前駆体を合成することができる。

#### 【0039】

本発明の化合物又はその塩はリポソームの膜構成成分として用いることができる。本発明の化合物又はその塩を用いてリポソームを調製する場合、本発明の化合物又はその塩の使用量は、膜構成成分の全質量に対して10から90質量％程度、好ましくは10から80質量％、さらに好ましくは20から80質量％である。本発明の化合物又はその塩は膜構成成分として1種類を用いてもよいが、2種類以上を組み合わせ用いてもよい。

#### 【0040】

リポソームの他の膜構成成分としては、リポソームの製造に通常用いられている脂質化合物をいずれも用いることが可能である。例えば、Biochim. Biophys. Acta 150(4), 44 (1982)、Adv. In Lipid. Res. 16(1), 1 (1978)、“RESEARCH IN LIPOSOMES” (P. Machy, L. Leserman著、John Libbey EUROTEXT社)、「リポソーム」(野島、砂本、井上編、南江堂)等に記載されている。脂質化合物としてはリン脂質が好ましく、特に好ましいのはホスファチジルコリン(PC)類である。ホスファチジルコリン類の好ましい例としては、eggPC、ジミリスチルPC(DMP C)、ジパルミチルPC(DPPC)、ジステアロイルPC(DSPC)、ジオレイルPC(DOPC)等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

#### 【0041】

本発明の好ましい態様では、リポソームの膜構成成分として、ホスファチジルコリンとホスファチジルセリン (PS) を組合せて用いることができる。ホスファチジルセリンとしては、ホスファチジルコリンの好ましい例として挙げたリン脂質と同様の脂質部位を有する化合物が挙げられる。ホスファチジルコリンとホスファチジルセリンを組合せて用いる場合、PCとPSの好ましい使用モル比はPC : PS = 90 : 10 から 10 : 90 の間であり、さらに好ましくは、30 : 70 から 70 : 30 の間である。

#### 【0042】

本発明のリポソームの別の好ましい態様によると、膜構成成分として、ホスファチジルコリンとホスファチジルセリンを含み、さらにリン酸ジアルキルエステルを含むリポソームが挙げられる。リン酸ジアルキルエステルのジアルキルエステルを構成する2個のアルキル基は同一であることが好ましく、それぞれのアルキル基の炭素数は6以上であり、10以上が好ましく、12以上がさらに好ましい。好ましいリン酸ジアルキルエステルの例としては、ジラウリルフォスフェート、ジミリスチルフォスフェート、ジセチルフォスフェート等が挙げられるが、これに限定されることはない。この態様において、ホスファチジルコリン及びホスファチジルセリンの合計質量に対するリン酸ジアルキルエステルの好ましい使用量は1から50質量%までであり、好ましくは1から30質量%であり、さらに好ましくは1から20質量%である。

#### 【0043】

ホスファチジルコリン、ホスファチジルセリン、リン酸ジアルキルエステル及び本発明の化合物を膜構成成分として含むリポソームにおいて、上記成分の好ましい質量比はPC : PS : リン酸ジアルキルエステル : 本発明の化合物が5 ~ 40質量% : 5 ~ 40質量% : 1 ~ 10質量% : 15 ~ 80質量%の間で選択することができる。

#### 【0044】

本発明のリポソームの構成成分は上記4者に限定されず、他の成分を加えることができる。その例としては、コレステロール、コレステロールエステル、スフィンゴエミリン、FEBS Lett. 223, 42 (1987); Proc. Natl. Acad. Sci., USA 85,



6949 (1988)等に記載のモノシアルガングリオキシドGM1誘導体、Chem. Lett. 2145 (1989); Biochim. Biophys. Acta 1148, 77 (1992)等に記載のグルクロン酸誘導体、Biochim. Biophys. Acta 1029, 91 (1990); FEBS Lett. 268, 235 (1990)等に記載のポリエチレングリコール誘導体が挙げられるが、これに限られるものではない。

## 【 0 0 4 5 】

本発明のリポソームは、当業者が利用可能ないかなる方法で製造してもよい。製造法の例としては、先に挙げたリポソームの総説成書類の他、Ann. Rev. Biophys. Bioeng. 9, 467 (1980)、“Liposomes”(M. J. Ostro編、MARCELL DEKKER、INC.)等に記載されている。具体例としては、超音波処理法、エタノール注入法、フレンチプレス法、エーテル注入法、コール酸法、カルシウム融合法、凍結融解法、逆相蒸発法等が挙げられるが、これに限られるものではない。本発明のリポソームのサイズは、上記の方法で作成できるサイズのいずれであっても構わないが、通常は平均が400nm以下であり、200nm以下が好ましい。リポソームの構造は特に限定されず、ユニラメラ又はマルチラメラなどのいずれの形態でもよい。また、リポソームの内部に適宜の薬物や他の造影剤の1種又は2種以上を配合することも可能である。

## 【 0 0 4 6 】

本発明のリポソームを造影剤として用いる場合には、好ましくは非経口的に投与することができ、より好ましくは静脈内投与することができる。例えば、注射剤や点滴剤などの形態の製剤を凍結乾燥形態の粉末状組成物として提供し、用事に水又は他の適当な媒体（例えば生理食塩水、ブドウ糖輸液、緩衝液など）に溶解ないし再懸濁して用いることができる。本発明のリポソームを造影剤として用いる場合、投与量はリポソームのヨード含有量が従来のヨード造影剤のヨード含有量と同程度になるように適宜決定することが可能である。

## 【 0 0 4 7 】

いかなる特定の理論に拘泥するわけではないが、動脈硬化、もしくはPTCA後の再狭窄等の血管疾患においては、血管の中膜を形成する血管平滑筋細胞が異常増殖を起こすと同時に内膜に遊走し、血流路を狭くすることが知られている。正常の

血管平滑筋細胞が異常増殖を始めるトリガーはまだ完全に明らかにされていないが、マクロファージの内膜への遊走と泡沫化が重要な要因であることが知られており、その後に血管平滑筋細胞がフェノタイプ変換（収縮型から合成型）をおこなうことが報告されている。

#### 【0048】

本発明のリポソームを用いると、泡沫化マクロファージの影響で異常増殖した血管平滑筋に対して疎水性ヨード化合物を選択的に取り込ませることができる。その結果、病巣と非疾患部位とをコントラストをつけて造影することが可能である。従って、本発明の造影剤は、特に血管疾患のX線造影に好適に使用でき、例えば、動脈硬化巣やPTCA後の再狭窄等の造影を行うことができる。

#### 【0049】

本発明のリポソームを用いた造影方法は特に限定されない。例えば、通常のX線造影剤を用いた造影方法と同様にしてX線を照射することにより造影を行うことができる。また、ヨードの放射線同位体を含む本発明の化合物を用いてリポソームを形成し、該リポソームをシンチグラフィ用造影剤として用いることにより、核医学的方法による造影を行うことも可能である。ヨードの放射性同位体は特に限定されないが、好ましい例としては $^{123}\text{I}$ および $^{125}\text{I}$ を挙げることができる。放射性ラベル化合物の合成は、対応する非ラベル化合物を合成した後に、Appl. Radiat. Isot., 37(8), 907 (1986)等に記載されている既知の方法で実施することができる。疎水性化合物がトリヨードベンゼン誘導体である場合、同一ベンゼン環上の3個のヨード原子のうち少なくとも1個が放射線同位体化されていることが好ましい。好ましくは2個以上が放射線同位体化されていることであり、最も好ましいのは3個が同一の放射線同位体でラベル化されていることである。

#### 【0050】

##### 【実施例】

以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。なお、下記の実施例中の化合物番号は上記に示した化合物例の番号に対応している。また、実施例中の化合物の構造はNMRスペクトルにより確認した。

## 【0051】

ヘキサデカン二酸10.0gと2,4,6-トリヨードフェノール8.3g、N,N-ジメチルアミノピリジン0.2gをジクロロメタン200mLに加え、さらにエチルジメチルアミノプロピルカルボジイミド4.0gを加えて、室温で1日攪拌した。不溶物を濾別した後、得られた濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。ヘキサデカン二酸モノ2,4,6-トリヨードフェニルを3.9g(収率30%)で得た。ヘプタデカン二酸より、ヘキサデカン二酸モノ2,4,6-トリヨードフェニルと同様の手法でヘプタデカン二酸モノ2,4,6-トリヨードフェニルを得た。

## 【0052】

12-ブロモドデカン酸4.8gと2,4,6-トリヨードフェノール9.1gをエタノール70mLに加え、還流して溶解させた。水酸化カリウム2.2gを加えてさらに12時間攪拌を続けた。得られた沈殿を濾別、エタノールで洗浄した後、クロロホルムと1規定塩酸を加えて、クロロホルムで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、除媒し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して12-(2,4,6-トリヨードフェノキシ)ドデカン酸を7.0g(収率60%)得た。16-ブロモヘキサデカン酸より、12-(2,4,6-トリヨードフェノキシ)ドデカン酸の合成法と同様に16-(2,4,6-トリヨードフェノキシ)ヘキサデカン酸を合成した。

## 【0053】

7-ブロモヘプタン酸エチル4.7gと2,4,6-トリヨードフェノール2.4gをジメチルホルムアミド(DMF)20mLに加え、炭酸カリウム2.1gを加えて室温で1日攪拌した。水を加えて酢酸エチルで2回抽出し、有機層を3回水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、除媒した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して7-(2,4,6-トリヨードフェノキシ)ヘプタン酸エチルを6.0g(収率96%)得た。

## 【0054】

7-(2,4,6-トリヨードフェノキシ)ヘプタン酸エチル4.0gを95%エタノール30mLに加え、還流して溶解した後、水酸化ナトリウム0.5gを加えてさらに1.5時間還流を続けた。得られた結晶を濾別、エタノールで洗浄した後、ジクロロメタンと1規定塩酸を加えて、ジクロロメタンで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシ

ウムで乾燥後、除媒し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して7-(2,4,6-トリヨードフェノキシ)ヘプタン酸を3.4g(収率90%)得た。

11-ブロモウンデカン酸メチルより、7-(2,4,6-トリヨードフェノキシ)ヘプタン酸と同様の手法で11-(2,4,6-トリヨードフェノキシ)ウンデカン酸を得た。

#### 【0055】

9-ヒドロキシノナン酸メチル2.1gとピリジン1.8gをジクロロメタン20mLに加え、0℃で攪拌し、メタンスルホニルクロリド1.3mLを加えて、徐々に室温まで昇温し、1日攪拌した。水を加えた後、ジクロロメタンで2回抽出し、得られた有機層を1規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、除媒し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して9-(メタンスルホニルオキシ)ノナン酸メチルを2.1g(収率68%)得た。

9-(メタンスルホニルオキシ)ノナン酸メチルを用いて、7-(2,4,6-トリヨードフェノキシ)ヘプタン酸と同様の手法で9-(2,4,6-トリヨードフェノキシ)ノナン酸を得た。

#### 【0056】

15-ペンタデカラクトン25.6gをメタノール150mLに加え、さらに28%ナトリウムメトキシド溶液を50mL加えて3時間還流した。1規定塩酸を加えて酢酸エチルで3回抽出し、有機相を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、除媒した。15-ヒドロキシペンタデカン酸メチルを28.5g(収率98%)得た。

15-ヒドロキシペンタデカン酸メチルを用いて、9-(2,4,6-トリヨードフェノキシ)ノナン酸と同様の手法で15-(2,4,6-トリヨードフェノキシ)ペンタデカン酸を得た。

#### 【0057】

トリデカン二酸を用いて、Synth. Commun., 17, 1339 (1987)に記載の方法に準拠して、トリデカン二酸モノメチルを得た。さらに、トリデカン二酸モノメチルを用いて、Aust. J. Chem., 48, 1893 (1995)に記載の方法に準拠して、13-ヒドロキシトリデカン酸メチルを得た。

13-ヒドロキシトリデカン酸メチルを用いて、9-(2,4,6-トリヨードフェノキシ)

ノナン酸と同様の手法で13-(2,4,6-トリヨードフェノキシ)トリデカン酸を得た。

テトラデカン二酸を用いて、13-(2,4,6-トリヨードフェノキシ)トリデカン酸と同様の手法で14-(2,4,6-トリヨードフェノキシ)テトラデカン酸を得た。

エイコサン二酸を用いて、13-(2,4,6-トリヨードフェノキシ)トリデカン酸と同様の手法で20-(2,4,6-トリヨードフェノキシ)エイコサン酸を得た。

#### 【0058】

15-(2,4,6-トリヨードフェノキシ)ペンタデカン酸とマロン酸ジエチルを用いて、Arch. Pharm. (Weinheim) 328, 271 (1995)の手法に準拠して2炭素増炭し、17-(2,4,6-トリヨードフェノキシ)ヘプタデカン酸を得た。

17-(2,4,6-トリヨードフェノキシ)ヘプタデカン酸を用いて、17-(2,4,6-トリヨードフェノキシ)ヘプタデカン酸と同様の手法で、19-(2,4,6-トリヨードフェノキシ)ナノデカン酸を得た。

19-(2,4,6-トリヨードフェノキシ)ナノデカン酸を用いて、17-(2,4,6-トリヨードフェノキシ)ヘプタデカン酸と同様の手法で、21-(2,4,6-トリヨードフェノキシ)ヘンエイコサン酸を得た。

合成したトリヨードフェノキシアルキルカルボン酸を用いて、J. Med. Chem., 29(12), 2457 (1986)に記載の方法に準拠して1, 3-ジアシルグリセロール体を得た。

#### 【0059】

上記1, 3-ジアシルグリセロール体 (1.1mmol) を15mlのジクロロメタンに溶解し、J. Mol. Struct., 560(1-2), 261(2001) に記載の方法に準拠して合成した0.24gのモルホリノ酢酸と15mgのジメチルアミノピリジンを加えた。さらに、エチル-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミドの塩酸塩0.42gを加えて室温で1日攪拌した。反応溶液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して化合物1-1-3を1.60g (収率97%) 得た。

1-1-3 :

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.05 (4H, s) 5.35-5.28 (1H, m) 4.33 (2H, dd) 4.16 (2H, dd) 3.93 (4H, t) 3.79-3.72 (4H, m) 3.23 (2H, s) 2.63-2.56 (4H

,m) 2.31 (4H, t) 1.89 (4H, quin) 1.70-1.48 (8H, m) 1.43-1.20 (20H, m)

【0060】

J. Mol. Struct., 560(1-2), 261(2001) に記載の方法に準拠して合成した 3-モルホリノプロパン酸、4-モルホリノブタン酸、5-モルホリノペンタン酸、6-モルホリノヘキサン酸と 1, 3-ジアシルグリセロール体を用いて、化合物 1-1-3 と同様にして化合物 1-3 を得た。

1-3-1 :

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.05 (4H, s) 5.32-5.24 (1H, m) 4.30 (2H, dd) 4.18 (2H, dd) 3.92 (4H, t) 3.72-3.65 (4H, m) 2.69 (2H, t) 2.52 (2H, t) 2.48-2.42 (4H, m) 2.32 (4H, t) 1.89 (4H, quin) 1.70-1.48 (8H, m) 1.43-1.20 (20H, m)

1-3-2 :

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.05 (4H, s) 5.28-5.22 (1H, m) 4.31 (2H, dd) 4.15 (2H, dd) 3.92 (4H, t) 3.72-3.67 (4H, m) 2.46-2.39 (4H, m) 2.39 (2H, t) 2.35 (2H, t) 2.32 (4H, t) 1.89 (4H, quin) 1.81 (4H, quin) 1.70-1.48 (8H, m) 1.43-1.20 (20H, m)

【0061】

1-3-3 :

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.05 (4H, s) 5.30-5.22 (1H, m) 4.30 (2H, dd) 4.15 (2H, dd) 3.92 (4H, t) 3.75-3.67 (4H, m) 2.45-2.28 (12H, m) 1.89 (4H, quin) 1.72-1.48 (12H, m) 1.43-1.20 (20H, m)

1-3-4 :

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.05 (4H, s) 5.32-5.22 (1H, m) 4.30 (2H, dd) 4.15 (2H, dd) 3.94 (4H, t) 3.77-3.67 (4H, m) 2.49-2.28 (12H, m) 1.89 (4H, quin) 1.72-1.48 (14H, m) 1.43-1.20 (20H, m)

【0062】

モルホリン 8.9g と無水コハク酸 10.1g を酢酸エチル 50ml に溶解して 2 時間還流した後、溶媒を留去して、モノモルホリノコハク酸の粗製物を得た。この粗製物と 1, 3-ジアシルグリセロール体を用いて、化合物 1-1-3 と同様の手法によ

り化合物 1-4-1 を得た。

1-4-1 :

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.05 (4H, s) 5.30-5.22 (1H, m) 4.31 (2H, dd) 4.17 (2H, dd) 3.93 (4H, t) 3.72-3.56 (6H, m) 3.49 (2H, t) 2.73-2.58 (4H, m) 2.32 (4H, t) 1.89 (4H, quin) 1.70-1.48 (8H, m) 1.43-1.20 (20H, m)

【 0 0 6 3 】

無水コハク酸0.15gを 1, 3-ジアシルグリセロール体 (1.0mmol) とジクロロメタン20 mlに溶解し、ピリジン0.13gとジメチルアミノピリジン11mgを加えて還流した。反応溶液を濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して化合物 1-4-4 を0.25g (収率17%) 得た。

1-4-4 :

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.05 (4H, s) 5.32-5.24 (1H, m) 4.31 (2H, dd) 4.17 (2H, dd) 3.93 (4H, t) 2.72-2.61 (4H, m) 2.32 (4H, t) 1.89 (4H, quin) 1.70-1.48 (8H, m) 1.43-1.20 (20H, m)

【 0 0 6 4 】

化合物 1-4-4 と25%アンモニア水を用い、化合物 1-1-3 と同様の手法により、化合物 1-4-2 を得た。

1-4-2 :

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.05 (4H, s) 5.61 (1H, brs) 5.35-5.20 (2H, m) 4.32 (2H, dd) 4.18 (2H, dd) 3.93 (4H, t) 2.70 (2H, t) 2.53 (2H, t) 2.32 (4H, t) 1.89 (4H, quin) 1.70-1.48 (8H, m) 1.43-1.20 (20H, m)

【 0 0 6 5 】

化合物 1-4-4 を用い、J. Med. Chem., 40, 3381 (1997)記載の方法に準拠して、化合物 1-4-3 を得た。

1-4-3 :

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.05 (4H, s) 5.35-5.22 (1H, m) 4.32 (2H, dd) 4.18 (2H, dd) 3.93 (4H, t) 3.05 (3H, s) 2.95 (3H, s) 2.75-2.59 (4H, m) 2.32 (4H, t) 1.89 (4H, quin) 1.70-1.48 (8H, m) 1.43-1.20 (20H, m)

【 0 0 6 6 】

化合物 1-4-4 とトリエチレングリコールモノエチルエーテルを用い、化合物 1-4-2 と同様の手法により、化合物 1-4-5 を得た。

1-4-5 :

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.05 (4H, s) 5.32-5.24 (1H, m) 4.31 (2H, dd) 4.40-4.34 (2H, m) 4.17 (2H, dd) 3.93 (4H, t) 3.76-3.60 (10H, m) 3.56 (2H, q) 2.70-2.60 (4H, brs) 2.32 (4H, t) 1.89 (4H, quin) 1.70-1.48 (8H, m) 1.43-1.20 (23H, m)

【0067】

シス-1, 3-オ-ベンジリデングリセロール5.10gをテトラヒドロフラン15mlに溶かし、0℃で撹拌した。60%水素化ナトリウム1.24gをゆっくりと加え、撹拌しながら室温まで昇温して30分間撹拌を続けた。再び0℃に冷却してクロロアセチルモルホリン6.2gをテトラヒドロフラン5mlに溶かして加え、室温で1時間撹拌した。水を加えて、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で1回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、除媒し、目的物の無色結晶を4.4g (収率50%) 得た。

【0068】

上記の結晶1.3gにメタノール40mlと10%パラジウムカーボン0.1gを加えて水素雰囲気下 ( $41\text{kg}/\text{cm}^2$ )、40℃で8時間加温した。反応溶液をセライトを用いてろ過し、メタノールで洗浄した後、得られた溶液を除媒した。目的のジオール0.89g (収率100%) を粗製物として得た。

上記ジオールと合成したトリヨードフェノキシアルキルカルボン酸を用いて、J. Med. Chem., 29(12), 2457 (1986)に記載の方法に準拠して化合物 1-5-1 を得た。

1-5-1 :

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.05 (4H, s) 4.29 (2H, s) 4.28 (2H, dd) 4.15 (2H, dd) 3.92 (4H, t) 3.90-3.82 (1H, m) 3.72-3.63 (4H, m) 3.64-3.58 (2H, m) 3.53-3.47 (2H, m) 2.33 (4H, t) 1.89 (4H, quin) 1.70-1.48 (8H, m) 1.43-1.20 (20H, m)

【0069】



N, N-ジメチルククロ酢酸アミドを用い、化合物1-5-1と同様の手法により化合物1-5-3を得た。

1-5-3 :

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.05 (4H, s) 4.29 (2H, s) 4.28 (2H, dd) 4.18 (2H, dd) 3.92 (4H, t) 3.90-3.82 (1H, m) 3.00 (3H, s) 2.96 (3H, s) 2.33 (4H, t) 1.89 (4H, quin) 1.70-1.48 (8H, m) 1.43-1.20 (20H, m)

【0070】

ブromo酢酸tブチルを用い、化合物1-5-1と同様の手法により化合物1-5-4のtブチル保護体を得た。上記保護体を15mlのジクロロメタンに溶かし、2mlのトリフルオロ酢酸を加えて、室温で1日攪拌した。反応溶液に水とクロロホルムを加え、3回抽出した後、得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、除媒した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して化合物1-5-4を0.8g (収率26%) 得た。

1-5-4 :

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.05 (4H, s) 4.32 (2H, dd) 4.27 (2H, s) 4.13 (2H, dd) 3.92 (4H, t) 3.90-3.82 (1H, m) 2.37 (4H, t) 1.90 (4H, quin) 1.70-1.48 (8H, m) 1.43-1.20 (20H, m)

【0071】

化合物1-5-4を用い、化合物1-4-2と同様の手法により化合物1-5-2を得た。なお、この際、化合物1-5-10及び化合物1-5-11も同時に得られた。

1-5-2 :

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.05 (4H, s) 6.76 (1H, bs) 5.46 (1H, bs) 4.29 (2H, dd) 4.14 (2H, dd) 4.12 (2H, s) 3.92 (4H, t) 3.85-3.76 (1H, m) 2.34 (4H, t) 1.89 (4H, quin) 1.70-1.48 (8H, m) 1.43-1.20 (20H, m)

1-5-10 :

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 9.35 (1H, bs) 8.05 (4H, s) 4.68 (2H, s) 4.28 (2H, dd) 4.22 (2H, dd) 3.93 (4H, t) 3.90-3.80 (1H, m) 3.67 (2H, t) 3.25 (2H, dq) 2.34 (4H, t) 2.29 (2H, t) 2.22 (6H, s) 1.89 (4H, quin) 1.82 (

2H, quin) 1.70-1.48 (8H, m) 1.43-1.20 (20H, m)

1-5-11:

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 9.00 (1H, bs) 8.05 (4H, s) 4.51 (2H, s) 4.31 (2H, dd) 4.22 (2H, dd) 3.93 (4H, t) 3.93-3.83 (1H, m) 3.68 (2H, q) 3.36 (2H, q) 2.41 (2H, t) 2.34 (4H, t) 2.28 (6H, s) 1.89 (4H, quin) 1.77 (2H, quin) 1.70-1.48 (8H, m) 1.43-1.20 (20H, m)

【0072】

N, N-ジメチルグリシンを用い、化合物1-1-3と同様の手法により化合物1-6-3を得た。

1-6-3:

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.05 (4H, s) 5.40-5.30 (1H, m) 4.33 (2H, dd) 4.16 (2H, dd) 3.93 (4H, t) 3.22 (2H, s) 2.38 (6H, s) 2.33 (4H, t) 1.89 (4H, quin) 1.70-1.48 (8H, m) 1.43-1.20 (20H, m)

【0073】

(R)-(-)-4-(4-メトキシベンジルオキシメチル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン1.5gをテトラヒドロフラン10mlに溶かし、0℃で攪拌した。60%水素化ナトリウム0.49gをゆっくりと加え、攪拌しながら室温まで昇温して30分間攪拌を続けた。再び0℃に冷却してブromo酢酸エチル2.9gをテトラヒドロフラン3mlに溶かして加え、室温で1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加えて、酢酸エチルで2回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で1回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、除媒し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、無色油状物を1.9g (収率75%) 得た。

【0074】

上記の油状物1.0gをエタノール10mlに溶かし、20mlの水と水酸化ナトリウム0.22gを加えて1時間加熱還流した。室温まで冷却した後、1規定塩酸を用いてpH1~2に調整し、クロロホルムを用いて3回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、除媒して目的のカルボン酸を無色油状物として0.5g (収率62%) 得た。

上記カルボン酸を用い、化合物1-1-3と同様の手法により化合物1-6-8のアセトニド保護体を得た。さらに、化合物1-5-4と同様の手法で脱保護反

応を行い、化合物 1-6-8 を得た。

1-6-8 :

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.05 (4H, s) 5.40-5.30 (1H, m) 4.36 (2H, dd) 4.17 (2H, dd) 4.16 (2H, s) 3.93 (4H, t) 3.95-3.85 (1H, m) 3.75-3.50 (4H, m) 2.33 (4H, t) 1.89 (4H, quin) 1.70-1.48 (8H, m) 1.43-1.20 (20H, m)

【 0 0 7 5 】

シス-1, 3-オ-ベンジリデングリセロールを用い、化合物 1-6-8 と同様の手法で化合物 1-6-9 を得た

1-6-9 :

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.05 (4H, s) 5.38-5.29 (1H, m) 4.38 (2H, dd) 4.30 (2H, s) 4.16 (2H, dd) 3.93 (4H, t) 3.75-3.65 (4H, m) 3.57 (1H, quin) 2.68 (2H, bs) 2.33 (4H, t) 1.89 (4H, quin) 1.70-1.48 (8H, m) 1.43-1.20 (20H, m)

【 0 0 7 6 】

トリエチレングリコールモノエチルエーテル2.0gを10mlのテトラヒドロフランに溶かし、トシルクロリド3.3gを加えた。0℃に冷却してトリエチルアミン3.2mlを加え、0℃で1時間、室温で1日攪拌した。反応溶液に1規定塩酸と酢酸エチルを加え、酢酸エチルで2回抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、除媒した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して目的のトシル体を3.1g (収率81%) 得た

【 0 0 7 7 】

上記のトシル体を用い、化合物 1-5-1 と同様の手法で化合物 1-7-3 を得た。

1-7-3 :

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.05 (4H, s) 4.20 (2H, dd) 4.14 (2H, dd) 3.93 (4H, t) 3.82-3.72 (3H, m) 3.68-3.56 (10H, m) 3.53 (2H, q) 2.32 (4H, t) 1.89 (4H, quin) 1.70-1.48 (8H, m) 1.43-1.20 (23H, m)

【 0 0 7 8 】

Arch. Pharm. (Weinheim), 328, 271 (1995)記載の手法により、2-(シス-1

、3-*O*-ベンジリデングリセロイル) エタノールを合成した。これにT. W. Green & P. G. M. Wuts著、Protecting groups in organic synthesis (John Wiley & sonc, inc.) に記載の方法に準拠して、*t*-ブチルジメチルシリル (TBS) 保護基の導入を行い、化合物1-5-1と同様の手法を用いて化合物1-7-5のTBS保護体を得た。さらに、上記Protecting groups in organic synthesisに記載の方法に準拠してTBS基を脱保護し、化合物1-7-5を得た。

1-7-5 :

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.05 (4H, s) 4.28 (2H, dd) 4.18 (2H, dd) 3.93 (4H, t) 3.84-3.75 (1H, m) 3.72 (4H, bs) 2.37 (4H, t) 1.90 (4H, quin) 1.70-1.48 (8H, m) 1.43-1.20 (20H, m)

【0079】

Eur. J. Org. Chem., 5, 875 (2001)に記載の手法に従って、(S)-(+)-4-(4-メトキシベンジルオキシメチル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサランの1位水酸基がシス-1, 3-*O*-ベンジリデングリセロールで置換された化合物を合成した。これを用いて、化合物1-5-1と同様の手法で化合物1-7-6のアセトニド保護体を得た。さらに化合物1-5-4の脱保護反応と同様の条件で脱保護し、化合物1-7-6を得た。

1-7-6 :

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.05 (4H, s) 4.29 (2H, ddd) 4.10 (2H, dd) 3.93 (4H, t) 3.88-3.58 (6H, m) 2.33 (4H, t) 1.89 (4H, quin) 1.70-1.48 (8H, m) 1.43-1.20 (20H, m)

【0080】

試験例1 : 血管平滑筋細胞におけるヨード原子の取り込み量

下記に示した割合でジ・パルミトイル PC (フナコシ社製、No.1201-41-0225)、ジ・パルミトイル PS (フナコシ社製、No.1201-42-0237) をJ. Med. Chem., 25(12), 1500 (1982)記載の方法で、本発明のヨード化合物とナス型フラスコ内でクロロホルムに溶解して均一溶液とした後、溶媒を減圧で留去してフラスコ底面に薄膜を形成した。この薄膜を真空中で乾燥後、0.9%生理食塩水 (光製薬社製、No512) を適当量加え、超音波照射 (Branson社製、No.3542プローブ型発振器、0

.1mW) を氷冷下 5 分実施することにより、均一なりポソーム分散液を得た。得られた分散液の粒径を WBC アナライザー (日本光電社製、A-1042) で測定した結果、粒子径は 40 から 65nm であった。この方法により調製した下記リポソーム製剤を日本国特許出願：特願 2001-018573 号明細書に記載の血管平滑筋細胞とマクロファージとの混合培養系に添加し、37℃、5%CO<sub>2</sub> で 24 時間培養した後、血管平滑筋細胞に取り込まれたヨード化合物を定量した。このように本発明の化合物は効率よく血管平滑筋細胞に取り込ませることができ、X 線造影剤のためのリポソームの構成脂質として優れた性質を有することが明らかである。

## 【0081】

【表 1】

	取り込み量
PC 50nmol + PS 50nmol + 1-1-3 75nmol	49.8×10 <sup>-3</sup> nmol/μg protein
PC 50nmol + PS 50nmol + 1-4-1 75nmol	31.4×10 <sup>-3</sup> nmol/μg protein
PC 50nmol + PS 50nmol + 1-6-8 75nmol	48.6×10 <sup>-3</sup> nmol/μg protein
PC 50nmol + PS 50nmol + 1-7-3 75nmol	41.8×10 <sup>-3</sup> nmol/μg protein
PC 50nmol + PS 50nmol + 1-7-5 75nmol	36.1×10 <sup>-3</sup> nmol/μg protein
PC 50nmol + PS 50nmol + 1-7-6 75nmol	39.8×10 <sup>-3</sup> nmol/μg protein

## 【0082】

## 試験例 2：ラット動脈硬化巣の X 線撮影

Invest. radiol. 18, 275 (1985) の方法に従い、ラット大動脈に動脈硬化巣を形成させた。動脈硬化巣を形成したラットに前出で調製した 1-4-1 のリポソーム製剤 200mg/kg を頸静脈より慎重に投与した。投与 10 分後、X 線撮影により明瞭な動脈硬化巣の造影写真が得られた。その結果を図 1～3 に示す。

## 【0083】

## 試験例 3：マウス 3 日間連続投与毒性試験 試験方法

ICR マウス雄 6 週齢 (日本チャールスリバー) を購入し、1 週間の検疫期間の後、クリーン動物舎内 (空調：ヘパフィルター クラス 1000、室温：20℃～24℃ 湿度：35%～60%) で 1 週間馴化した。その後、MTD 値を求めるた

め、尾静脈よりリポソーム製剤を投与した。リポソーム製剤は、生理食塩水（光製薬社製）又はグルコース溶液（大塚製薬社製）のいずれかを溶媒として投与した。次に求められたMTD値をもとに、その1/2量を3日間、尾静脈より3日間連続で投与した（ $n=3$ 匹とする）。症状観察は各投与後6時間までとし、投与終了後剖検を行ない、主要臓器について所見を取ったところ、異常は認められなかった。

【0084】

【表2】

化合物：	MTD(mg/kg)
1-1-3：	800mg/kg
1-3-2：	800mg/kg
1-3-3：	1000mg/kg
1-3-4：	1000mg/kg
1-4-1：	1000mg/kg
1-4-4：	800mg/kg
1-4-5：	800mg/kg
1-5-1：	800mg/kg
1-5-4：	800mg/kg
1-6-8：	800mg/kg
1-6-9：	800mg/kg

【0085】

試験例4：Wistarラット神経毒性試験

Wistarラット雄 6週齢（日本チャールスリバー）を購入し、1週間の検疫期間の後、クリーン動物舎内（空調：ヘパフィルター クラス1000、室温：20℃～24℃ 湿度：35%～60%）で1週間馴化した。ペントバルビタール（万有製薬社製）を1mg/kg腹腔内に投与し、10～15分程度静置した後、マウス3日間連続投与毒性試験で求めたマウスのMTD値の1/2量のリポソーム製剤を尾静脈より投与した。リポソーム製剤は、生理食塩水（光製薬社製）又はグ

ルコース溶液（大塚製薬社製）のいずれかを溶媒として投与した。投与後、少なくとも4時間まで、自発運動、顔面・四肢の痙攣の有無を観察した。本発明の化合物のいずれについても神経毒性は認められなかった。

【0086】

【表3】

化合物： 神経毒性（+：有 -：無）

1-1-3： (-)

1-3-3： (-)

1-4-1： (-)

1-4-4： (-)

1-4-5： (-)

1-5-1： (-)

1-5-4： (-)

1-6-8： (-)

【0087】

試験例5：S9の作製及び分解試験

SDラット雄6週齢（日本チャールスリバー社製）を購入し1週間馴化した。1週間馴化後、体重を測定し、断頭放血した。肝臓を摘出し、冷却した0.15M KClで3回洗浄した。洗浄後、肝臓の湿重量を測定し、その重量の3倍の冷却した0.15M KClを加え、ホモジナイザーに移した。氷冷中でホモジネイトし、その後、ホモジネイトを9000gで10分間冷却遠心した。この上清をS9と呼び、-80℃以下で保存した。

【0088】

保存してあるS9を、流水中で溶解した。溶解したS9 0.1mlに、0.4M  $MgCl_2$  0.02ml、1.65M KCl 0.02ml、0.2M Naリン酸緩衝液（pH 7.4）0.5mlを加え、グルコース6リン酸（オリエンタル酵母社製）、NADPH（オリエンタル酵母社製）、NADH（オリエンタル酵母社製）を4μMになる様に添加し蒸留水を加え、全量を1mlとした（これをS9Mixと呼ぶ）。S9Mix 1mlに被験物質を5μg/mlになる様

添加し、37℃で往復振盪した。S9 Mix中の被験物質（未変化体）を経時でHPLCを用い測定した。なお、被験物質はDMSO（和光純薬社製）にて予め溶解した。結果には、S9 Mixに添加直後の未変化体量を100とし、30分後の未変化体量をその百分率に直して表記した。本発明の化合物はS9分解試験において効率的に分解されることが明らかであり、X線造影剤のためのリポソームの構成脂質として優れた性質を有することが明らかである。

## 【0089】

【表4】

1-1-3 : 63%	1-3-1 : 58%	1-3-2 : 60%
1-3-3 : 64%	1-3-4 : 63%	1-4-1 : 59%
1-4-2 : 10%	1-4-3 : 5%	1-4-4 : 24%
1-4-5 : 38%	1-5-1 : 9%	1-5-2 : 60%
1-5-3 : 52%	1-5-4 : 20%	1-5-10 : 56%
1-5-11 : 55%	1-6-1 : 63%	1-6-3 : 60%
1-6-8 : 51%	1-6-9 : 13%	1-7-3 : 5%
1-7-5 : 11%	1-7-6 : 21%	

## 【0090】

## 【発明の効果】

本発明の化合物は、X線造影剤のためのリポソームの構成脂質として優れた性質を有しており、この化合物を含むリポソームを用いてX線造影することにより血管の病巣を選択的に造影できる。

## 【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明のリポソームを投与する直前のラットをX線撮影した写真である。

【図2】 本発明のリポソームを投与した直後のラットをX線撮影した写真である。

【図3】 本発明のリポソームの投与10分後のラットの動脈硬化巣をX線撮影により造影した写真である。



BEST AVAILABLE COPY

【書類名】

図面

【図 1】



BEST AVAILABLE COPY

【図 2】



特2002-088694

【図3】

BEST AVAILABLE COPY



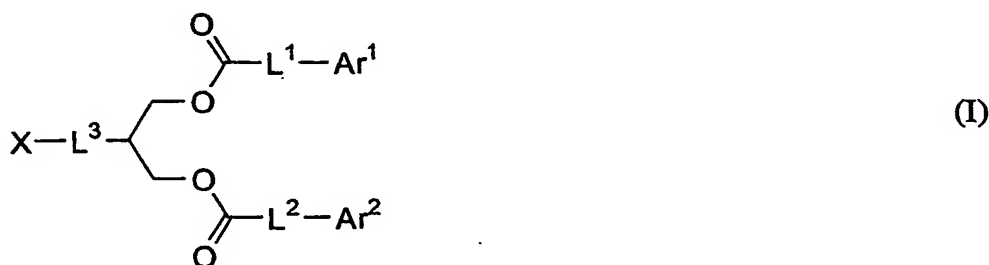
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 病巣選択的造影を可能にするリポソーム化ヨード造影剤に適したヨード化合物を提供する。

【解決手段】 下記の一般式 (I) :

【化 1】



(式中、 $\text{Ar}^1$ は水素原子を示すか、又は少なくとも1個のヨウ素原子を置換基として有するアリール基を示し； $\text{Ar}^2$ は少なくとも1個のヨウ素原子を置換基として有するアリール基を示し； $\text{L}^1$ 及び $\text{L}^2$ はそれぞれ独立に主鎖が6個以上の炭素原子を含む2価の連結基を示し； $\text{L}^3$ は単結合を示すか、又は主鎖が1～6個の炭素原子と1個の酸素原子とを含む2価の連結基を示し； $\text{X}$ は少なくとも1個のヘテロ原子を含む官能基を示すが、 $\text{L}^3$ が単結合である場合には $\text{X}$ は水酸基以外の官能基を示す) で表される化合物又はその塩。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000005201]

1. 変更年月日	1990年 8月14日
[変更理由]	新規登録
住 所	神奈川県南足柄市中沼210番地
氏 名	富士写真フイルム株式会社